

laquelle représente seulement 39 centièmes du poids total du kò-sam. L'huile, tout entière renfermée dans cette amande et dont la couleur verte, due à une petite quantité de chlorophylle, est, comme le péricarpe, dépourvue d'action spécifique⁽¹⁾. C'est dans les substances extraites par l'alcool qu'on trouve le principe actif, la *kosamine*, comme je propose de l'appeler.

Malgré son amertume extraordinaire, la *kosamine* n'est pas un alcaloïde; elle se range bien plutôt au voisinage de ces corps qu'on désigne habituellement sous le nom de glucosides, parce qu'ils engendrent un sucre réducteur ou glucose quand on les dédouble, notamment par ébullition avec les acides étendus: cependant je ne suis pas encore fixé sur ses produits de dédoublement.

La *kosamine* est pratiquement insoluble dans la plupart des dissolvants anhydres: l'éther de pétrole, le sulfure de carbone, le chloroforme, etc. Elle se dissout facilement, au contraire, dans l'eau distillée et l'alcool aqueux (même à 95 p. 100). Elle n'est précipitée ni par l'acétate neutre, ni par le sous-acétate de plomb, etc. C'est en se basant sur ces propriétés qu'on peut séparer successivement la *kosamine* des diverses substances: huile, résine, acides, etc., qui l'accompagnent dans l'amande.

Je n'insisterai pas davantage aujourd'hui sur les propriétés chimiques de la *kosamine*, espérant y revenir quand une provision suffisante de fruits m'aura permis d'en compléter l'étude. Jusqu'ici, le kò-sam est encore une drogue rare. Ce que je viens d'en dire suffit pour arrêter les meilleures formes pharmaceutiques sous lesquelles on doit l'employer, et j'ai cru plus utile, au lieu de satisfaire ma curiosité de chimiste par des réactions toujours destructrices, de remettre ce que j'avais extrait de principe actif à M. le docteur Phisalix pour qu'il en détermine les principales propriétés physiologiques.

CONTRIBUTION À L'ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE DU KÒ-SAM,

PAR M. C. PHISALIX.

La solution de *kosamine*, telle qu'elle m'a été remise par M. Bertrand, correspond à deux grammes de fruit par centimètre cube. Elle est extrêmement active; à haute dose, elle détermine, chez les Mammifères (Chien, Lapin, Cobaye), des accidents graves et des lésions caractéristiques.

⁽¹⁾ En réalité, une trace de principe amer existe dans l'huile et dans le péricarpe des plus jeunes fruits. En épousant l'huile par l'eau alcoolisée, évaporant à sec dans le vide et reprenant le petit résidu par l'eau, on obtient en solution un corps tout au moins analogue à la quassine. Peut-être, une petite quantité de quassine accompagne-t-elle la *kosamine*.

C'est d'abord un ralentissement des mouvements respiratoires, qui deviennent plus amples; mais cette action est passagère: puis surviennent des vomissements de mucosités d'abord bilieuses, puis sanguinolentes et de la diarrhée; l'animal est triste, abattu: il reste immobile et se refroidit progressivement: les mouvements sont de plus en plus difficiles; le train de derrière oscille: la sensibilité s'affaiblit; enfin il tombe dans un état comateux qui se termine par la mort. A l'autopsie, on trouve une inflammation caractéristique du tube digestif et des reins: le sang du cœur gauche, aussi bien que celui du cœur droit, est noir, sirupeux, incoagulable; les globules rouges, gonflés et arrondis, sont agglutinés en une masse visqueuse; l'hémoglobine a diffusé dans le plasma et cristallise presque immédiatement sur la lame de verre de la préparation; les globules blancs, très nombreux, sont aussi attaqués par le poison; dans un grand nombre, on voit apparaître le noyau clair, homogène, dans un protoplasma également clair avec une membrane d'enveloppe bien limitée; en un mot, il y a une hyperleucocytose avec destruction partielle des globules. Voici, à titre d'exemple, une expérience sur le Chien :

Expérience.— Chienne en état de lactation à jeun, P = 8 kilog. 400. Température = 39,3. A 9 heures 40, on inocule dans la veine saphène 2 centimètres cubes et demi de la solution de kosamine.

A peine l'injection est-elle faite, que l'animal fait des mouvements de déglutition et salive, puis il est très agité, ne peut rester en place. Mais au bout de 10 minutes, il commence à se calmer; 20 minutes après l'inoculation surviennent des vomissements de mucosités spumeuses; il y a émission d'urine, l'animal est triste, reste couché, refuse le sucre. Les vomissements se produisent à peu près toutes les 20 minutes; dans la mucosité bilieuse, on trouve des amas de Nématodes morts. Bientôt aux vomissements viennent s'ajouter les déjections diarrhéiques. L'animal se refroidit; vers deux heures, sa température a baissé d'un degré, on observe un frissonnement général et on voit se produire sous la peau des trémulations fibrillaires des muscles. Il sort du sang par la vulve. De 2 heures à 6 heures, les vomissements persistent et deviennent sanguinolents; le mucus est épais, couleur chocolat. Les déjections sont beaucoup plus rares que les vomissements; vers la fin, elles sont aussi sanguinolentes. A 6 heures, la température est à 38 degrés, l'animal a toute sa connaissance.

Le lendemain matin à 9 heures, on le trouve mort, encore chaud; à l'autopsie, dans l'abdomen on constate, à première vue, la congestion de tout le tube digestif, mais elle ne donne qu'une faible idée de l'inflammation considérable de la muqueuse, qui est d'un rouge intense, infiltrée de sang noir dans toute sa hauteur, excepté toutefois au niveau du pylore: la muqueuse œsophagienne est intacte.

Dans l'intestin, on trouve encore des Nématodes morts au milieu du mucus sanguinolent. Les reins sont extrêmement congestionnés: la capsule est tendre, luisante, d'un rouge violacé. A la coupe, on ne distingue pour ainsi dire pas la substance corticale de la substance médullaire; le tissu est infiltré de sang noir et on voit à la loupe les arborisations terminales des glomérules de Malpighi. On

pouvait s'attendre à trouver de l'urine sanguinolente dans la vessie; cependant elle est presque vide; il y a un peu d'urine légèrement trouble et ne contenant ni sang, ni albumine, ni sucre. Le foie est un peu congestionné, et la vésicule biliaire est distendue par la bile.

Dans le péricarde, il y a un peu de sérosité claire. Les parois du cœur sont fortement vascularisées. Le sang est noir, visqueux, non coagulable; l'hémoglobine a diffusé, et le stroma des globules forme une masse continue agglutinée. Ce sang reste incoagulé et résiste plusieurs jours à la putréfaction.

Les méninges cérébrales sont fortement congestionnées.

Si l'on augmente la dose du poison, on ne diminue pas sensiblement la durée de la survie, et les phénomènes évoluent à peu près de la même manière. C'est ainsi que, chez un Chien de 5 kilogrammes, l'inoculation intra-veineuse de 6 centimètres cubes a tué l'animal en 12 heures, avec les mêmes symptômes que précédemment.

Dans une autre expérience, la dose était encore un peu plus élevée : 12 centimètres cubes pour un Chien de 10 kilogrammes. L'inoculation a été faite en une heure par fractions de 3 centimètres cubes dans la veine saphène; un manomètre donnait la pression du sang dans la carotide et on inscrivait en même temps les mouvements respiratoires. Or, pendant plus d'une heure, il ne s'est pas produit de modification sensible dans la pression; seul, le rythme respiratoire s'est ralenti (6 mouvements par minute) dix minutes après la première injection; mais cet effet a été très passager.

L'altération du sang ne se fait qu'avec une certaine lenteur, si l'on en juge d'après les phénomènes de coagulabilité. C'est ainsi qu'un tube de sang retiré de la carotide, quatre heures après l'inoculation intra-veineuse d'une forte dose de kosamine, s'est coagulé en une minute et demie et ne différait pas, à l'œil nu, du 1^{er} tube témoin. Il semble, d'après cela, que la kosamine n'agit pas d'emblée, à la manière d'un poison chimique, et que son action physiologique résulte peut-être d'un phénomène fermentatif secondaire. Cette hypothèse paraît plus vraisemblable si l'on étudie les effets de cette substance sur la Grenouille. On peut introduire dans le péritoine d'une Grenouille 1 cent. cube 5 d'une solution de kosamine sans amener la mort. Le poison agit presque immédiatement sur les centres nerveux : l'animal est dans la stupeur, les mouvements s'affaiblissent, et, au bout de dix minutes, il reste immobile dans la position où on l'a placé; les mouvements du plancher buccal se ralentissent et deviennent plus amples : de 120, ils tombent à 24 par minute. La sensibilité persiste, mais l'animal ne répond que faiblement et avec une certaine lenteur aux excitations les plus fortes. Les nerfs et les muscles ne semblent pas touchés par le poison; l'excitabilité du sciatique est seulement un peu affaiblie.

Ces phénomènes disparaissent peu à peu; au bout de trois heures, la Grenouille commence à se mouvoir un peu et respire mieux; douze heures après l'inoculation, elle paraît guérie; il ne persiste qu'un peu de parésie

musculaire, qui s'accroît vite par la fatigue; les jours suivants, elle paraît remise; cependant la mort peut arriver tardivement.

Si l'on admet l'hypothèse émise plus haut, la kosamine aurait une action directe primitive sur les centres nerveux et la respiration, action qui se produirait seule sur la Grenouille et, au début de l'intoxication, chez les Mammifères, et une action indirecte secondaire résultant d'une réaction de l'organisme chez les animaux à sang chaud, et qui se manifesterait surtout par une modification du sang et des troubles dans les échanges.

Voie d'introduction et doses. — En injection intra-veineuse, la dose minima nécessaire pour tuer un Chien de 8 kilogrammes en 10 ou 12 heures est de un centimètre cube, ce qui correspond à 0 gr. 25 de Kô-sam par kilogramme d'animal. Avec un demi-centimètre cube, on provoque encore des accidents généraux, vomissements et défécation, mais ils sont peu intenses et passagers.

Par la voie sous-cutanée, la dose mortelle minima est environ le double. Un Chien de 2 kilogr. 270 a succombé en 12 à 15 heures à l'inoculation de 0 cent. cube 4 de solution de kosamine. L'action locale est pour ainsi dire nulle.

Par la voie stomacale, il faut une quantité quatre à cinq fois plus grande que sous la peau pour amener la mort. Un petit Chien de la même portée que le précédent, pesant 1 kilogr. 670, est mort en 20 heures avec 1 cent. cube 6 de la même solution. Et, chose curieuse, les lésions de la muqueuse digestive sont beaucoup moins accentuées que celles du petit Chien précédent.

Chez le Cobaye, de 500 grammes environ, il suffit de 0 cent. cube 2, sous la peau pour tuer l'animal en 20 heures; dans l'estomac, 0 cent. cube 8 ont amené la mort en 30 heures; cela correspond à 0 gr. 8 dans le premier cas et à 3 gr. 2 dans le second, par kilogramme de Cobaye.

Les symptômes sont à peu près les mêmes que chez les Chiens: abaissement de la température, frisson, trémulations fibrillaires des muscles; les vomissements n'existent pas, mais sont remplacés par du hoquet. Mêmes lésions. Toutefois l'inflammation de la muqueuse digestive est moins vive.

En résumé, à faible dose, la kosamine est un éméto-cathartique et un cholagogue. Elle paraît exercer une action toxique sur les nématodes et les ténias du Chien. D'après quelques essais, elle posséderait aussi une légère action anti-microbienne. C'est probablement à ces propriétés qu'elle doit ses vertus anti-dysentériques. A doses plus fortes, elle est un poison du sang dont elle détruit les globules et qu'elle rend incoagulable. Mais ce qui la caractérise, c'est l'action élective qu'elle exerce sur la muqueuse stomacale et intestinale, et sur les reins.
